

Aus dem Institut für Veterinär-Physiologie
der Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. E. Scharrer)

EFFEKTE VERSCHIEDENER TRANS-
MITTER UND NEUROPEPTIDE AUF
DIE GLATTE MUSKULATUR DER
PSALTERRINNE UND DES LAB-
MAGENFUNDUS BEIM KALB

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Veterinär-Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

CAROLINE OERTLE
Tierärztin
von Teufen AR

genehmigt auf Antrag von

Prof. Dr. E. Scharrer, Referent
Prof. Dr. U. Braun, Korreferent

Zürich 1988

Rieker + Partner AG, Glattbrugg



Aus dem Institut für Veterinär-Physiologie
der Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. E. Scharrer)

**EFFEKTE VERSCHIEDENER TRANS-
MITTER UND NEUROPEPTIDE AUF
DIE GLATTE MUSKULATUR DER
PSALTERRINNE UND DES LAB-
MAGENFUNDUS BEIM KALB**

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Veterinär-Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

CAROLINE OERTLE
Tierärztin
von Teufen AR

genehmigt auf Antrag von

Prof. Dr. E. Scharrer, Referent
Prof. Dr. U. Braun, Korreferent

Zürich 1988

Rieker + Partner AG, Glattbrugg



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
2. LITERATUR	2
3. MATERIAL UND METHODEN	10
3.1. Untersuchungsmaterial	10
3.2. Versuchsablauf	11
3.3. Verwendete Apparaturen und Pharmaka	11
3.4. Auswertung	12
4. RESULTATE	13
4.1. Acetylcholin(ACh)	13
4.2. Katecholamine	15
4.2.1. Muskulatur der Psalterrinne.....	15
4.2.2. Äussere Längsmuskulatur des Labmagenfundus ..	20
4.2.3. Innere Zirkulärmuskulatur des Labmagenfundus	22
4.3. Peptide und andere Substanzen	28
4.3.1. Substanz P (SP)	28
4.3.2. Vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP) ...	32
4.3.3. Diverse Substanzen	32
5. DISKUSSION	34
6. ZUSAMMENFASSUNG	38
7. LITERATURVERZEICHNIS	42

1. EINLEITUNG

Der Schlundrinne kommt beim saugenden Wiederkäuer eine grosse Bedeutung zu, da sie unter Umgehung der Haube und des Pansens eine direkte Verbindung zwischen Oesophagus und Labmagen herstellt.

Zu Problemen kommt es vor allem beim saugenden Jungtier, wenn der Schlundrinnenreflex ausbleibt und die Milch anstatt in den Labmagen in den Pansen gelangt. Dies führt, sofern die Milch längere Zeit in den Vormägen verbleibt, zur Indigestion, verbunden mit Blähungen, Durchfall und Abmagerung. In der Klinik wird dieses Krankheitsbild als "chronische Indigestion bei Saugkälbern" bezeichnet (4).

Trotzdem ist bis heute über die Steuerung der Schlundrinnenmotorik relativ wenig bekannt. Acetylcholin scheint bei der Kontraktion der Schlundrinnenmuskulatur und des Labmagens der wichtigste Transmitter für die Erregungsübertragung von den efferenten Vagusfasern auf die glatte Muskulatur zu sein (8). Inwieweit Katecholamine und Neuropeptide die Regulation beeinflussen, ist noch weitgehend ungeklärt. In letzter Zeit häufen sich aber die Hinweise, dass sowohl Katecholamine als auch Neuropeptide als Transmitter in Frage kommen (9, 16, 22, 26, 27, 28, 39, 44). In der vorliegenden Arbeit wurde hauptsächlich die Wirkung von Katecholaminen und Neuropeptiden auf die glatte Muskulatur der Psalterrinne und des Labmagenfundus untersucht, nachdem in einer vorausgegangenen Arbeit bereits entsprechende Untersuchungen an der Muskulatur der Schlundrinne durchgeführt wurden (18).

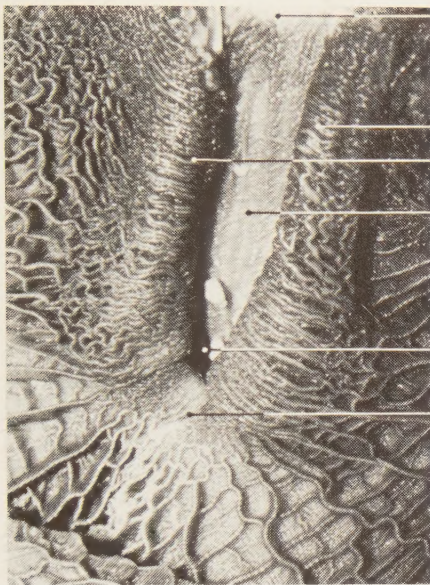
2. LITERATUR

Die Schlundrinne (Magenrinne, Sulcus ventriculi) stellt einen halboffenen Kanal dar. Man unterscheidet zwei Abschnitte, die Haubenrinne (Sulcus reticuli) und die Psalterrinne (Sulcus omasi).

Von der Cardia her geht der Sulcus reticuli in den Sulcus omasi über, der am Labmagen endet (24). Der Sulcus reticuli besteht aus dem Boden und zwei Lippen (Labium dexter und Labium sinister) (Abbildung 1). Beim Saugen schliessen sich die Lippen reflektorisch. Dabei dreht sich die rechte Lippe spiralg um die linke (37), so dass eine geschlossene Röhre entsteht. Gleichzeitig verkürzt sich die Schlundrinne (33) und das Ostium reticulo-omasicum erschlafft, so dass die Milch vom Sulcus reticuli sofort in den Sulcus omasi weitergeleitet wird. Der Sulcus omasi verläuft am Boden der kleinen Kurvatur des Omasus bis zum Ostium omaso-abomasicum. Er wird links und rechts von Längsfalten flankiert, die auffallend hohe, stark verhornte krallenartige Papillen tragen (24) (Abbildung 2). Das Ostium omaso-abomasicum markiert den Übergang zum Labmagen. Von hier aus durchziehen die Plicae spirales abomasi leicht schräg zur Längsachse den Labmagen. Zwei muskulöse Falten, die Velae abomasicalae, schliessen den Labmagen gegen den Psalter ab (2).

An der kleinen Kurvatur des Labmagens findet sich ein faltenloser Bereich der Schleimhaut, der Sulcus abomasi. Begleitet von zwei Plicae spirales, weist der Sulcus abomasi zum Pylorus hin und kann als funktionelle Fortsetzung des Sulcus omasi gedeutet werden (24).

Der Labmagen wird in den Labmagenfundus (Fundus abomasi), den Labmagenkörper (Corpus abomasi) und den Pylorusteil



Cardia

rechte Lippe

linke Lippe

Boden

Ostium reticulo-omasicum

Reticulum

Abbildung 1: Sulcus reticuli



Ostium reticulo-omasicum

flankierende Längsfalten mit
verhornten Papillen

schrägverlaufendes Muskel-
bündel

Pila omasi

Ostium omaso-abomasicum

Schleimhautfalten des Lab-
magens

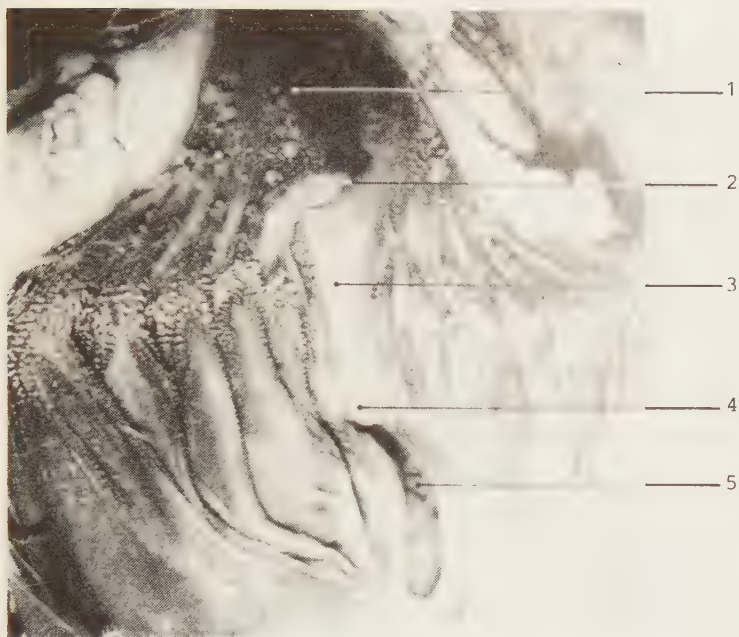
Abbildung 2: Sulcus omasi

(Pars pylorica) unterteilt (12, 24). Der Labmagenkörper und der Labmagenfundus bilden eine Einheit und sind gegen den Pylorusteil durch die Incisura angularis abgegrenzt.

Die Schlundrinne ist aus einer Schleimhaut und einer Muskelschicht aufgebaut, während der Labmagen nach aussen noch durch die Serosa abgegrenzt ist. Die Schleimhaut der Schlundrinne besitzt eine unvollständige Muscularis mucosae, die Propria mucosae ist drüsenlos und derb, bedeckt durch ein mehrschichtiges, verhorntes Epithel (14).

Die Muskulatur besteht hauptsächlich aus glatten Muskelzellen (3). Sie verlaufen am Boden des Sulcus reticuli quer und in den Lippen in Längsrichtung. Im Sulcus omasi des Rindes ist neben einer querverlaufenden Bodenmuskelschicht ein schrägverlaufendes Muskelbündel ausgebildet, das sich von der linken Lippe bis zum Ostium omaso-abomasicum erstreckt (Abbildung 3). Das Ostium omaso-abomasicum wird von zwei Muskelschichten gebildet, einer inneren zirkulären, die speziell am Ende des Sulcus omasi verdickt ist (= Pila omasi), und einer äusseren längsverlaufenden (2). Diese zwei sich in den Labmagen fortsetzenden Muskelschichten sind nach Abtrennen der Schleimhaut im Labmagen deutlich sichtbar. Im Gegensatz zur Schlundrinne besitzt der Labmagen eine drüsenhaltige Schleimhaut, bei der man die Region der Glandulae gastricae propriae und der Glandulae pyloricae unterscheidet.

Schon 1806 erkannte Home (15), dass die Schlundrinne bei säugenden Wiederkäuern eine direkte Verbindung zwischen dem Oesophagus und dem Labmagen herstellt. Über die Funktionsweise der Schlundrinne lagen aber lange Zeit keine näheren Erkenntnisse vor. Erst Wester beschrieb 1926, dass sich die Schlundrinne beim Saugen reflektorisch schliesst (43). Dieser reflektorische Verschluss der Schlundrinne war nach seiner Ansicht das Ergebnis chemischer Reizung durch Proteine und Salze in der Milch. In der Folge wurden verschiedene Lö-



1 = Sulcus reticuli mit linker und rechter Lippe

2 = Ostium reticulo-omasicum

3 = Sulcus omasi

4 = Pila omasi

5 = Ostium omaso-abomasicum

Abbildung 3: Uebersicht über die gesamte Schlundrinne

sungen getestet, die für die Auslösung des Schlundrinnenreflexes in Betracht kamen. Mit Lösungen von Natriumsalzen (31) und Glucose (43) konnte der Reflex beim Rind ausgelöst werden. Bei Schafen liess sich der Reflex mit Lösungen von Zink- und Kupfersalzen (34, 42) sowie durch den Stimulus einer oralen Intubation hervorrufen (40, 41). Auf Grund dieser Befunde wurde die Beteiligung von Mechano- und Chemorezeptoren im Pharynx am Schlundrinnenreflex postuliert. Daneben spielen aber auch visuelle, akustische und olfaktorische Reize bei der Auslösung des Reflexes eine wichtige Rolle. Dies ergaben Versuche mit Lämmern, bei denen ein Schlundrinnenschluss schon bei den Fütterungsvorbereitungen beobachtet werden konnte (6, 25). Comline und Titchen wiesen 1951 nach (8), dass die afferenten Fasern des Schlundrinnenreflexes im Nervus laryngeus cranialis, die betreffenden efferenten Fasern jedoch hauptsächlich im dorsalen Vagusast verlaufen. Die übergeordneten Zentren für die vagalen Reflexe konnten in "gastrischen Zentren" der Medulla oblongata lokalisiert werden (36). Comline und Titchen (8) konnten zudem in vivo den Schlundrinnenschluss mit Atropin aufheben und mit Adrenalin und Noradrenalin hemmen. Dies steht im Widerspruch zu späteren Untersuchungen von Newhook und Titchen (20, 22). In den betreffenden Versuchen konnte die Schlundrinnenkontraktion und damit eine direkte Passage der Milch in den Labmagen mit Atropin nicht oder nur teilweise aufgehoben werden und kein Einfluss von Adrenalin auf den Schlundrinnenschluss festgestellt werden. Alle diese Versuche wurden an Kälbern und Lämmern durchgeführt.

Die Überführung der Milch vom Oesophagus in den Labmagen hängt nicht nur vom Verschluss der Schlundrinne ab, sondern es sind zusätzlich koordinierte Reaktionen des kaudalen Oesophagus, des Orificium reticulo-omasicum und des Labmagens daran beteiligt. Beim Schlucken der Milch erweitert

sich der kaudale Oesophagus zur sogenannten "phrenischen Ampulle", die kaudal durch eine leichte und kranial durch eine starke Konstriktion abgegrenzt wird. Dadurch wird die Milch aufgestaut und durch eine anschliessende Kontraktion der Ampulle direkt in die verschlossene Schlundrinne hineingespritzt (37). Diese Bewegungen des kaudalen Oesophagus werden ebenfalls vom Vagus gesteuert. Bei Durchtrennung des Vagus im Halsbereich war der kaudale Oesophagus erweitert und die Ausbildung der "phrenischen Ampulle" blieb aus (22, 25). Gleichzeitig mit der Kontraktion der Schlundrinne erschlafft das Orificium reticulo-omasicum. Aufgrund von elektromyographischen Untersuchungen weiss man, dass die durch den Saugvorgang hervorgerufene Relaxation alle sonst zu beobachtenden rhythmischen Aktivitäten (Öffnung und Schliessung) des Orificiums unterbindet (21, 28, 30).

Die Innervierung des Orificium reticulo-omasicum ist komplex. Der Verschluss des Orificiums wird von Vagusästen gesteuert. Dieser Effekt konnte mit Atropin aufgehoben werden. Das Öffnen des Orificiums wird ebenfalls von Vagusästen kontrolliert. Dieser Vorgang konnte aber mit Atropin nicht beeinflusst werden (21-23, 37).

In jüngerer Zeit sind mehrere Arbeiten erschienen, die v.a. auf das vasoaktive intestinale Polypeptid (VIP) als Transmitter der Atropin-resistenten Relaxation im Gastrointestinaltrakt hinweisen. VIP wurde mit immuno-histochemischen Methoden in der Schlundrinne, in den Vormägen und im Labmägen von Schafen und Rindern nachgewiesen (16, 39). Während des "Neckens" mit Milch und anschliessend während des Saugens konnten erhöhte Werte von VIP im Blut der Vena gastrica sinistra bei Lämmern gemessen werden (26). Ausserdem zeigten elektromyographische Aufzeichnungen, dass die rhythmische Aktivität des Ostium reticulo-omasicum nach Infusion von VIP in die Arteria gastrica sinistra reduziert wurde (28, 29).



VIP löste aber nicht nur eine Relaxation der glatten Muskulatur des Orificium reticulo-omasicum aus, sondern auch der Muskulatur des Labmagens (27, 28, 30).

Anatomisch und funktionell wird der Labmagen in zwei Hälften unterteilt (vergl. Seite 2). Im Labmagenfundus und Labmagenkörper konnten keine regelmässigen Kontraktionen festgestellt werden (10, 37). Beim Abschlucken der Milch scheint jedoch dieser Teil des Labmagens zu erschlaffen (30). Dieses Phänomen wird als rezeptive Erschlaffung bezeichnet (30). Der Pylorusteil des Labmagens weist rhythmische peristaltische Bewegungen auf, die von der Incisura angularis ausgehen. Dabei war die gleichmässige Frequenz, mit der die peristaltischen Wellen auftraten, auffallend. Diese Wellen führen zur Entleerung des Labmagens (10). Die Motorik des Labmagens wird durch mehrere Faktoren vom Labmagen und vom Duodenum aus beeinflusst (12). Eine Dehnung des Labmagens sowie eine Abnahme des Dehnungszustandes des Duodenums steigert die Motorik des Labmagens, während eine verstärkte Dehnung des Duodenums sowie eine Senkung des pH-Wertes des Duodenalinhaltes und kurz- und langkettige Fettsäuren im Chymus die Labmagenmotorik z.T. stark herabsetzen (12). Der Labmagen wird von Fasern des Nervus vagus innerviert. Nach Stimulierung des Nervus vagus konnte sowohl ein exzitatorischer als auch ein inhibitorischer motorischer Effekt nachgewiesen werden (27), ähnlich wie beim Ostium reticulo-omasicum. Durch Atropin wird die motorische Aktivität des Labmagens vermindert oder aufgehoben (27).

Die Motorik der Psalterrinne ist kaum untersucht worden. Titchen und Newhook (37) vermuteten, dass die Milch durch starken Druck aus dem kaudalen Oesophagus in die Schlundrinne befördert wird und dann infolge der Schwerkraft durch die Psalterrinne in den Labmagen gelangt. Dieselben Autoren konnten auch vereinzelte Kontraktionen des Psalters bei sau-

genden Lämmern beobachten. Nach Atropingabe schien der Psalter vermehrt dilatiert zu sein (22).

Bueno und Ruckebusch registrierten eine rhythmische motorische Aktivität in der Psalterrinne von erwachsenen Schafen, die jeweils mit dem Einsetzen einer Hauben-Pansen-Kontraktion von neuem begann. Des weiteren schien diese rhythmische motorische Aktivität mit dem spontanen Öffnen und Schliessen des Ostium reticulo-omasicum assoziiert zu sein (5). Diese Aktivität ist ein Teil der zyklischen Aktivitäten des Psalterkanals, der beim adulten Tier in einer ersten Phase durch eine aktive Erweiterung und einem damit verbundenen Unterdruck Haubeninhalt ansaugt und in einer anschliessenden Kontraktionsphase in den Psalterkörper presst. In einer zweiten Phase kontrahiert sich der Psalterkörper, und der Inhalt wird in den Labmagen weiter befördert (11).

Röntgen-Untersuchungen zeigten, dass Kontrastmittel nach Auslösung des Schlundrinnenreflexes diffus auch entlang der Psalterrinne und an den freien Rändern der Blätter des Psalters zu finden war (23). Nach intravenöser Verabreichung von Atropin war das Kontrastmittel hingegen im ganzen Omasus verteilt (22, 23, 29). Dies spricht somit dafür, dass die Milch bei saugenden Jungtieren grösstenteils durch die Psalterrinne in den Labmagen weitertransportiert wird.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1. Untersuchungsmaterial

Das Untersuchungsmaterial stammte von männlichen und weiblichen Mastkälbern verschiedener Rassen. Das Körpergewicht betrug durchschnittlich 150 kg. Das Untersuchungsmaterial wurde direkt am städtischen Schlachthof Zürich entnommen. Von der Tötung bis zur Eviszeration der Kälber und der Entnahme des Sulcus omasi bzw. Fundus des Labmagens am Schlachtband vergingen etwa 15-20 min. Das entnommene Material wurde sofort mit gekühlter Nährlösung (Tyrode-Lösung, Tabelle 1) gespült und während des Transports ins Labor in eisgekühlter Tyrode-Lösung (3-4 °C) mit Carbogen (95% O₂ und 5% CO₂) begast. Im Labor wurde die Schleimhaut von der Muskulatur abgetrennt. Muskelstreifen von 20 x 2 mm Grösse wurden aus der Psalterrinne entlang des Verlaufes der glatten Muskelfasern herausgeschnitten. Vom Labmagen wurden Querstreifen entsprechend dem Faserverlauf der Zirkulärmuskulatur und Längstreifen entsprechend dem Faserverlauf der longitudinalen Muskelschicht in gleicher Grösse herausgeschnitten.

Tabelle 1: Zusammensetzung der modifizierten Tyrode-Lösung (Ca²⁺-reich, Mg²⁺-arm)

NaCl	136,9 mmol/l
KCl	2,7 mmol/l
CaCl ₂ · 2H ₂ O	3,6 mmol/l
MgCl ₂ · 6H ₂ O	0,5 mmol/l
NaHCO ₃	11,9 mmol/l
NaH ₂ PO ₄ · H ₂ O	0,4 mmol/l
Glucose	5,5 mmol/l

mit Carbogen (95% O₂ / 5% CO₂) begast

3.2. Versuchsablauf

Die Kontraktion der Muskulatur wurde unter isotonischen Bedingungen gemessen. Die herauspräparierten Muskelstreifen wurden mittels eines Seidenfadens am Boden des Reaktionsgefäßes fixiert und mit dem Hebelaufnehmer durch einen zweiten Faden verbunden. Die Vorlast betrug 2 g. Die Adaptation in der auf 37 °C erwärmten und mit Carbogen begasten Tyrode-Lösung dauerte 1 h.

Die jeweiligen Testsubstanzen wurden in das jeweilige, den Muskelstreifen enthaltende Reaktionsgefäß, das 50 ml Tyrode-Lösung enthielt, pipettiert. Nach 2 min erfolgte eine gründliche Spülung der Muskelstreifen mit frischer Tyrode-Lösung. Die Zugabe einer weiteren Testsubstanz erfolgte erst, wenn der Muskel seine Ausgangslänge wieder erreicht hatte. Dies dauerte durchschnittlich 4 min.

3.3. Verwendete Apparaturen und Pharmaka

Geräte:

- Isoliertes Organbad nach Hoechst
- Hebelaufnehmer B Typ 368 für die isotonischen Messungen
- 2-Kanal-Brückenverstärker Typ 301
- Graphitec Multicorder 6621

Pharmaka:

- Acetylcholin (Dispersa AG, Hettlingen, CH)
- Noradrenalinum tartaricum (Siegfried, Zofingen, CH)
- Adrenalinum tartaricum (Siegfried, Zofingen, CH)
- Atropinum sulfuricum (Siegfried, Zofingen, CH)
- Phentolamin-HCl (Ciba-Geigy, Basel, CH)
- Propranol-HCl (Imperial Chemical Industries PLC, Macclesfield, U.K.)

- Metoprolol-(+)Tartrat (Sigma Chemical, St. Louis, U.S.A.)
- Yohimbium chloratum (Sigma Chemical, St. Louis, U.S.A.)
- Prenalterol (Hässle, Schweden)
- N-Isopropyl-DL-noradrenalin-hydrochlorid 98% (EGA-Chemie, Steinheim, BRD)
- Tetrodotoxin (Behring Diagnostics, La Jolla, U.S.A.)
- Substanz P (Sigma Chemical, St. Louis, U.S.A.)
- VIP (Sigma Chemical, St. Louis, U.S.A.)
- Somatostatin (Sigma Chemical, St. Louis, U.S.A.)
- Vasopressin (Sigma Chemical, St. Louis, U.S.A.)
- Bombesin (Sigma Chemical, St. Louis, U.S.A.)
- Sekretin (Sigma Chemical, St. Louis, U.S.A.)
- Neuropeptid-Y (Sigma Chemical, St. Louis, U.S.A.)
- 5-Hydroxytryptamin-Creatinin-Sulfat-Komplex (Sigma Chemical, St. Louis, U.S.A.)
- Gln⁴-Neurotensin (Sigma Chemical, St. Louis, U.S.A.)

3.4. Auswertung

Die schräg- und die querverlaufende Muskulatur der Psalterrinne sowie die Längs- und die Zirkulärmuskulatur des Labmagenfundus wurden getrennt ausgewertet. Dabei entsprach ein Ausschlag des Registriergerätes von 6,25 mm einer Verkürzung bzw. Verlängerung des Muskelstreifens um 1 mm. Die Ergebnisse der Versuche sind jeweils als Mittelwert mit dem Standardfehler des Mittelwerts angegeben ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$). Die statistische Auswertung der Versuchsergebnisse erfolgte mit dem Friedmann-Test sowie dem Folgetest nach Nemenyi (32). Für den Vergleich der durch Substanz P (Konzentration: 2,5 $\mu\text{mol/l}$) ausgelösten Kontraktion der Längs- bzw. Zirkulärmuskulatur des Labmagenfundus wurde der Man-Whitney U-Test verwendet. Als Signifikanzschwelle wurde dabei $p \leq 0,05$ festgelegt.

4. RESULTATE

4.1. Acetylcholin (ACh)

Acetylcholin verursachte eine konzentrationsabhängige Kontraktion sowohl des schrägverlaufenden Muskelbündels und der querverlaufenden Muskulatur der Psalterrinne als auch der Zirkulär- und Längsmuskulatur des Fundus des Labmagens. ACh vermochte in einer Konzentration von 1,1 $\mu\text{mol/l}$ immer eine Kontraktion auszulösen. Abbildung 4 gibt den typischen Kurvenverlauf der Kontraktion der Psaltermuskulatur wieder. Die Labmagenmuskulatur verhielt sich analog.

In Tabelle 2A und 2B sind die Werte für die Kontraktionsamplitude der Muskulatur der Psalterrinne und des Labmagens in Abhängigkeit von der ACh-Konzentration angegeben.

Tabelle 2A: Kontrahierende Wirkung von Acetylcholin (ACh) auf die schräg- bzw. querverlaufende Muskulatur (SM bzw. QM) der Psalterrinne 2 min nach Zugabe ins Muskelbad

Konzentration ($\mu\text{mol/l}$)	Kontraktionsamplitude (mm)	
	SM (n = 14) ¹⁾	QM (n = 11) ¹⁾
1,1	3,0 $\pm$ 0,5 (a) ²⁾	1,3 $\pm$ 0,3 (a') ²⁾
5,5	7,2 $\pm$ 1,2 (b)	3,1 $\pm$ 0,6 (b')
55,0	20,5 $\pm$ 3,1 (c)	12,6 $\pm$ 2,3 (c')

1) $\bar{x} \pm s_x$ von n Präparaten

2) Gruppenbezeichnung

signifikante Unterschiede ergaben sich zwischen den Gruppen a/c ($p \leq 0,001$), b/c ($p \leq 0,05$), a'/c' ($p \leq 0,001$) und b'/c' ($p \leq 0,05$)

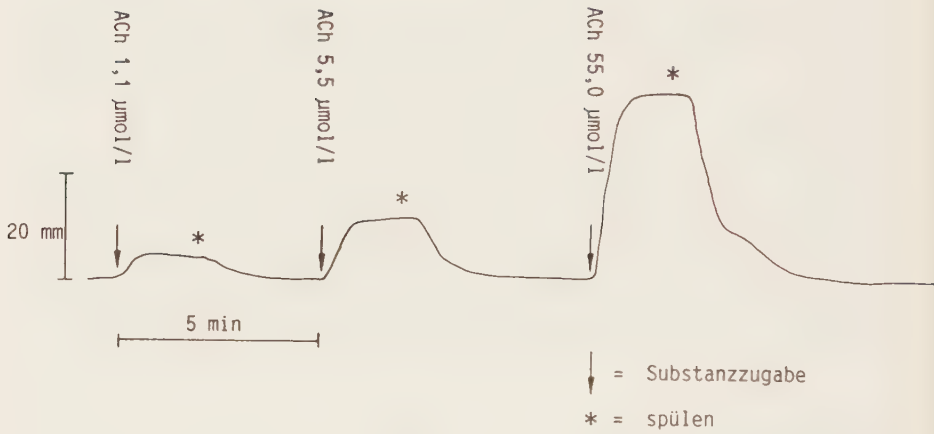


Abbildung 4: Einfluss von Acetylcholin (ACh) auf die isolierte schrägverlaufende Muskulatur der Psalterrinne

Tabelle 2B: Kontrahierende Wirkung von Acetylcholin(ACh) auf die Längs- bzw. Zirkulärmuskulatur (LM bzw. ZM) des Lab-magenfundus 2 min nach Zugabe ins Muskelbad

Konzentration ($\mu\text{mol/l}$)	Kontraktionsamplitude (mm)	
	ZM (n = 8) ¹⁾	LM (n = 10) ¹⁾
1,1	3,4 $\pm$ 1,0 (a) ²⁾	14,2 $\pm$ 4,3 (a') ²⁾
5,5	10,1 $\pm$ 2,8 (b)	32,1 $\pm$ 8,2 (b')
55,0	23,8 $\pm$ 5,2 (c)*	57,0 $\pm$ 10,4 (c')*

¹⁾ $\bar{x} \pm s_x$ von n Präparaten

²⁾ Gruppenbezeichnung

* signifikant verschieden von Gruppe a ($p \leq 0,05$) bzw. a' ($p \leq 0,001$)

4.2. Katecholamine

4.2.1. Muskulatur der Psalterrinne

Noradrenalin (NA) und Adrenalin (A) führten zu einer konzentrationsabhängigen Kontraktion sowohl des schrägverlaufenden Muskelbündels als auch der querverlaufenden Muskulatur der Psalterrinne (Abbildung 5, Tabelle 3). NA bzw. A lösten jedoch erst bei einer Konzentration von 5,5 $\mu\text{mol/l}$ bei allen untersuchten Präparaten eine Kontraktion aus.

In weiteren Versuchen (n = 6) konnte gezeigt werden, dass der α_2 -Blocker Yohimbin (Konzentration 50 $\mu\text{mol/l}$) die kontrahierende Wirkung von NA völlig aufhebt (Abbildung 6). Die kontrahierende Wirkung der Katecholamine scheint somit über α_2 -Rezeptoren vermittelt zu werden. Zusätzlich blockte auch Atropin (Konzentration: 60 $\mu\text{mol/l}$), ein Blocker der muskarinischen Rezeptoren, die durch NA und A ausgelöste Kontraktion in allen geprüften Muskelstreifen (n = 7) vollständig (Abbildung 7a).

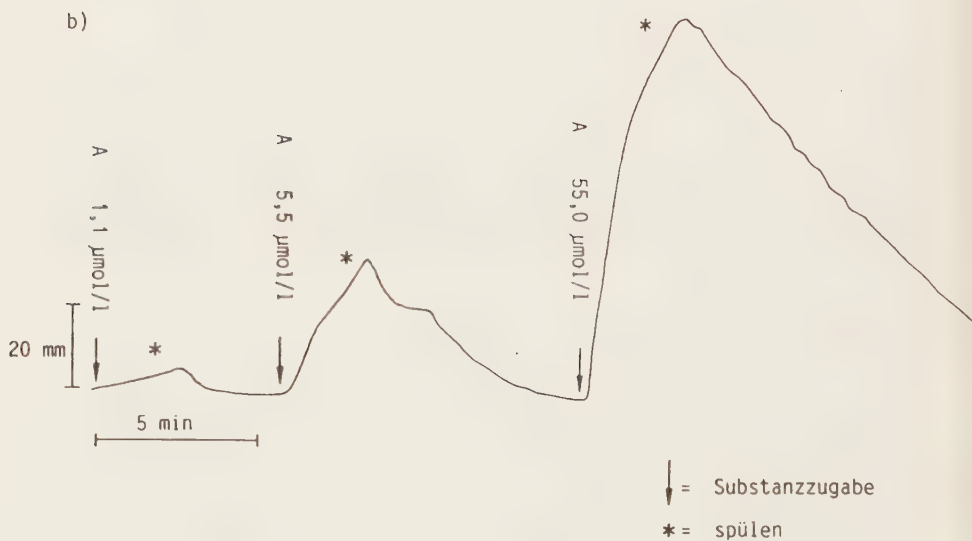
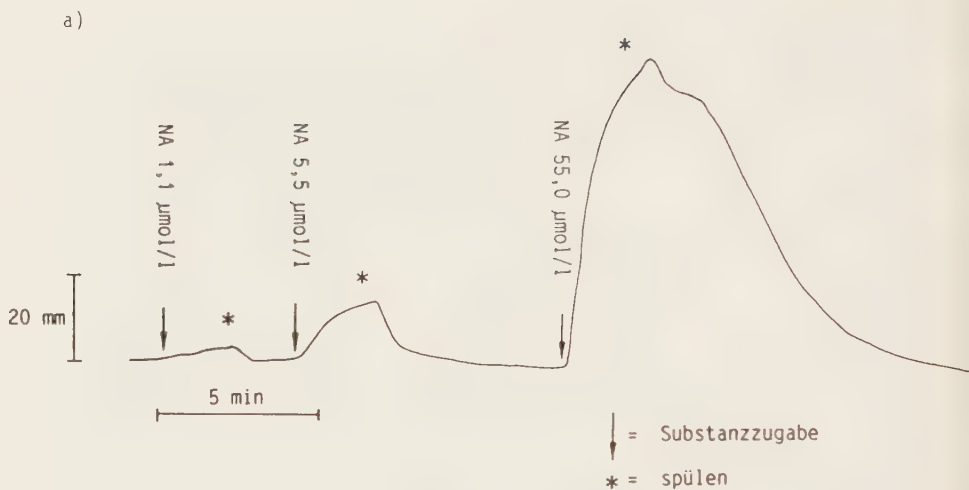


Abbildung 5: Einfluss von Noradrenalin (NA) (a) bzw. Adrenalin (A) (b) auf die isolierte querverlaufende Muskulatur der Psalterrinne



Abbildung 6: Blockade der durch Noradrenalin (NA) ausgelösten Kon-
traktion der isolierten schrägverlaufenden Muskulatur der Psalterrinne
durch den α_2 -Blocker Yohimbin

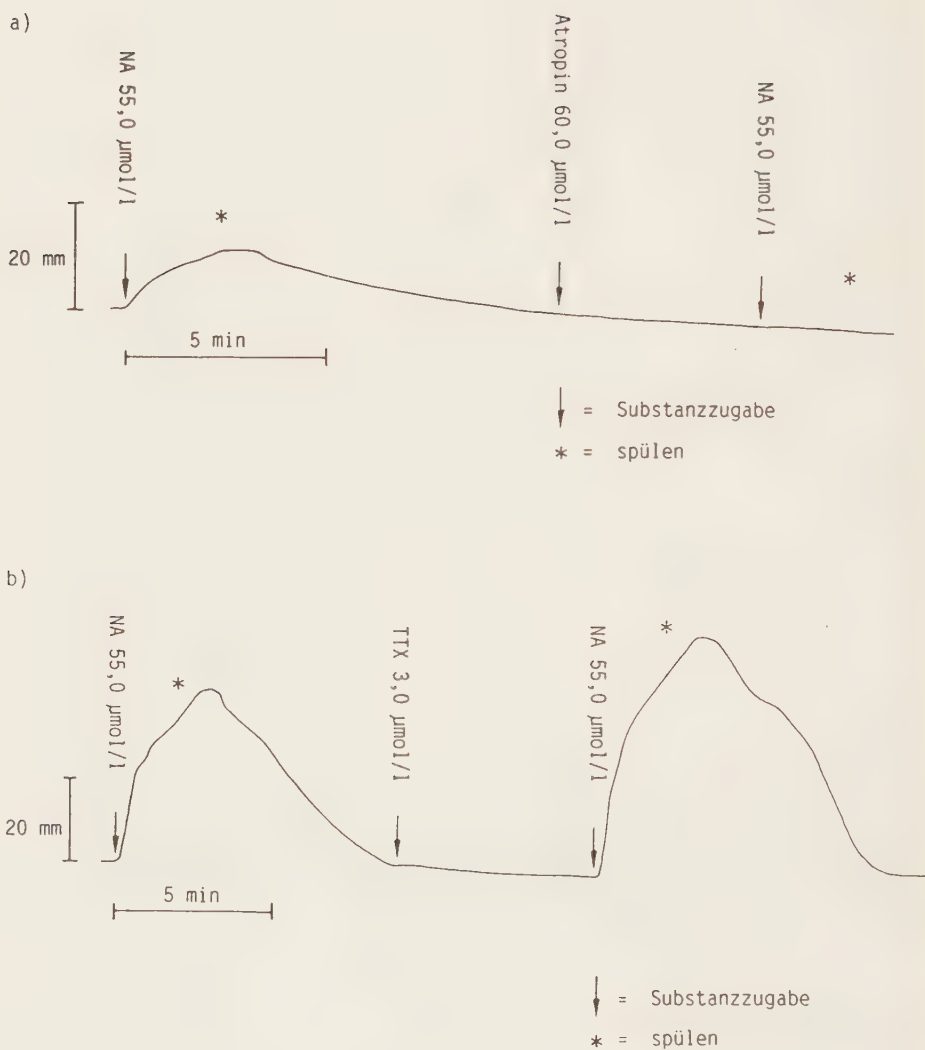


Abbildung 7: Einfluss von Atropin (a) bzw. Tetrodotoxin (TTX) (b) auf die durch Noradrenalin (NA) hervorgerufene Kontraktion der isolierten querverlaufenden Muskulatur der Psalterrinne

Tabelle 3: Kontrahierende Wirkung von Noradrenalin (NA) bzw. Adrenalin (A) auf die schräg- bzw. querverlaufende Muskulatur (SM bzw. QM) der Psalterrinne 2 min nach Zugabe ins Muskelbad

Substanz	Konzentration ($\mu\text{mol/l}$)	Kontraktionsamplitude (mm)	
		SM (n = 12) ¹⁾	QM (n = 10) ¹⁾
NA	1,1	0,4 $\pm$ 0,2 (a) ²⁾	2,0 $\pm$ 0,6 (a') ²⁾
	5,5	3,7 $\pm$ 1,1 (b)	2,8 $\pm$ 1,4 (b')
	55,0	22,6 $\pm$ 5,1 (c)	17,1 $\pm$ 4,5 (c')
A	1,1	2,5 $\pm$ 1,3 (d)	1,3 $\pm$ 0,7 (d')
	5,5	8,3 $\pm$ 2,3 (e)	6,5 $\pm$ 2,8 (e')
	55,0	25,8 $\pm$ 6,8 (f)	21,7 $\pm$ 6,3 (f')

¹⁾ $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ von n Präparaten

²⁾ Gruppenbezeichnung

signifikante Unterschiede ergaben sich zwischen den Gruppen a/c ($p \leq 0,001$), b/c ($p \leq 0,05$), a'/c' ($p \leq 0,001$), b'/c' ($p \leq 0,05$), d/f ($p \leq 0,001$), e/f ($p \leq 0,05$) und d'/f' ($p \leq 0,001$)

Tetrodotoxin (TTX), das spezifisch die Impulsfortleitung im Nerv hemmt, indem es den Na^+ -Einstrom und somit die Depolarisation der Zellmembran verhindert (13), zeigte in einer Konzentration von 3 $\mu\text{mol/l}$ (n = 7) keinen Einfluss auf die durch NA ausgelöste Kontraktion (Abbildung 7b).

4.2.2. Äussere Längsmuskulatur des Labmagenfundus

Am Längsmuskelstreifen des Labmagens führten NA und A zu einer konzentrationsabhängigen Relaxation (Abbildung 8a, Tabelle 4).

Tabelle 4: Relaxierende Wirkung von Noradrenalin (NA) bzw. Adrenalin (A) auf die Längsmuskulatur des Labmagenfundus 2 min nach Zugabe ins Muskelbad

Substanz	Konzentration ($\mu\text{mol/l}$)	Relaxationsamplitude (mm) (n = 10) ¹⁾
NA	1,1	- 0,7 $\pm$ 0,4 (a) ²⁾
	5,5	- 2,8 $\pm$ 1,4 (b)
	55,0	-17,1 $\pm$ 4,5 (c)*
A	1,1	0,0 $\pm$ 0,0 (a') ²⁾
	5,5	- 6,4 $\pm$ 5,0 (b')
	55,0	- 9,8 $\pm$ 5,3 (c')

1) $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ von n Präparaten

2) Gruppenbezeichnung

* signifikant verschieden von Gruppe a ($p \leq 0,05$)

Die von NA und A ausgelöste Relaxation konnte bei 4 von 6 Muskelstücken mit Metoprolol (60 $\mu\text{mol/l}$), einem β_1 -Blocker, aufgehoben werden (Abbildung 9). Bei den anderen beiden Muskelstreifen zeigte Metoprolol in der angegebenen Konzentration keine Wirkung. Die Relaxation konnte in beiden Fällen erst nach der Gabe von Propranolol (60 $\mu\text{mol/l}$), einem β -Blocker (β_1 - und β_2 -Blocker), vollständig aufgehoben werden. Mit Isoprenalin, einem β -Sympathomimetikum, konnte in einer Konzentration von 55 $\mu\text{mol/l}$ während der durch ACh hervorgerufenen Kontraktion eine starke Relaxation ausgelöst werden. Sie betrug im Mittel (n = 6) $40 \pm 10\%$ der als 100% angenommenen, durch ACh ausgelösten Kontraktion (Abbildung 10a).

a)



b)

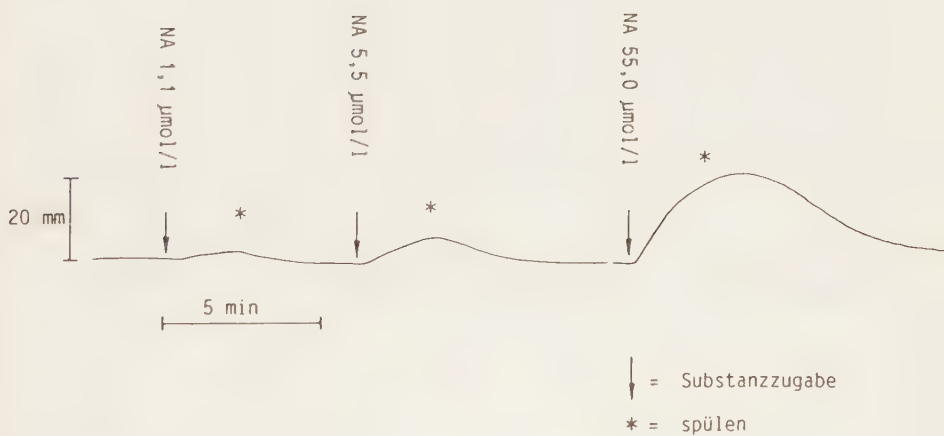


Abbildung 8: Einfluss von Noradrenalin (NA) auf die isolierte Längsmuskulatur (a) bzw. Zirkulärmuskulatur (b) des Labmagenfundus

Um abzuklären, ob es sich um einen direkten Effekt der Katecholamine an der glatten Muskulatur des Labmagenfundus handelt, oder ob die β -Rezeptoren an Neuronen lokalisiert sind und die Katecholamine indirekt über die Freisetzung eines anderen Transmitters eine Erschlaffung auslösen, blockten wir die Erregungsleitung der Nervenfasern mit TTX. An allen untersuchten Muskelstreifen ($n = 5$) hatte TTX auf die durch NA ausgelöste Relaxation keinen Einfluss. Demnach scheinen die β -Rezeptoren direkt an der glatten Muskelzelle lokalisiert zu sein.

4.2.3. Innere Zirkulärmuskulatur des Labmagenfundus

An der Zirkulärmuskulatur des Labmagens bewirkten NA und A eine konzentrationsabhängige Kontraktion (Abbildung 8b). Bei einer Konzentration von $5,5 \mu\text{mol/l}$ wurde dabei immer eine Kontraktion ausgelöst (Tabelle 5).

Die Kontraktion der Zirkulärmuskulatur wird hierbei, wie im Fall der Psalterrinne, anscheinend über α_2 -Rezeptoren hervorgerufen. In allen Versuchen ($n = 6$) konnte nämlich die durch NA und A hervorgerufene Kontraktion durch den α_2 -Blocker Yohimbin ($50 \mu\text{mol/l}$) vollständig geblockt werden (Abbildung 11).

Analog der Muskulatur der Psalterrinne (4.2.1.) wurde auch an der Zirkulärmuskulatur die durch NA hervorgerufene Kontraktion mit Atropin ($60 \mu\text{mol/l}$) vollständig geblockt ($n = 6$), währenddem TTX ($3 \mu\text{mol/l}$) keinen Einfluss auf die Kontraktion hatte ($n = 6$) (Abbildung 12).



Abbildung 9: Blockade der durch Noradrenalin (NA) ausgelösten Relaxation der isolierten Längsmuskulatur des Labmagenfundus durch Metoprolol (β_1 -Blocker)

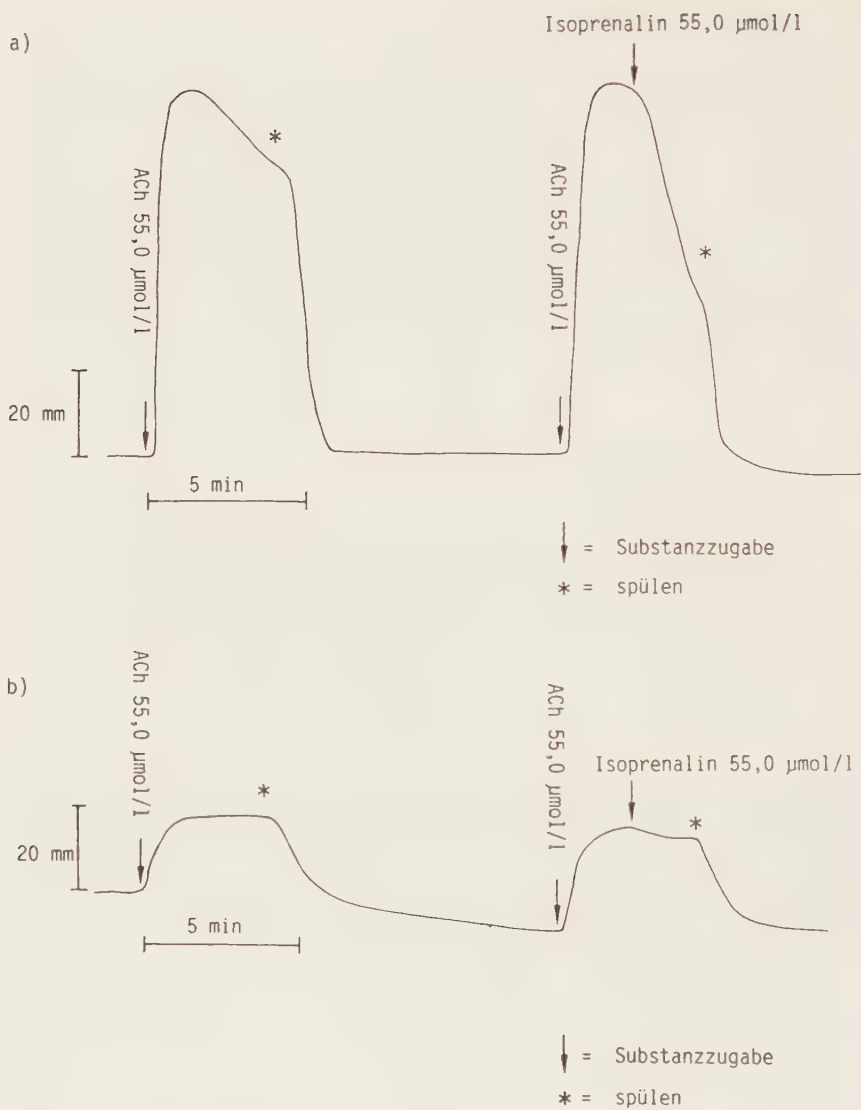


Abbildung 10: Einfluss von Isoprenalin auf die isolierte Längsmuskulatur (a) bzw. Zirkulärmuskulatur (b) des Labmagenfundus

Tabelle 5: Kontrahierende Wirkung von Noradrenalin (NA) bzw. Adrenalin (A) auf die Zirkulärmuskulatur des Labmagens 2 min nach Zugabe ins Muskelbad

Substanz	Konzentration ($\mu\text{mol/l}$)	Kontraktionsamplitude (mm) (n = 8) ¹⁾
NA	1,1	$1,3 \pm 0,5$ (a) ²⁾
	5,5	$3,6 \pm 1,6$ (b)
	55,0	$21,3 \pm 11,6$ (c)*
A	1,1	$2,5 \pm 1,6$ (a')
	5,5	$7,6 \pm 2,7$ (b')
	55,0	$16,6 \pm 4,9$ (c')*

¹⁾ $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ von n Präparaten

²⁾ Gruppenbezeichnung

* signifikant verschieden von Gruppe a ($p \leq 0,05$) bzw. a' ($p \leq 0,001$)

Isoprenalin (Konzentration: 50 $\mu\text{mol/l}$), ein β -Mimetikum, bewirkte an der Zirkulärmuskulatur nur eine leichte Relaxation. Sie betrug $5 \pm 5\%$ (n = 6) (Abbildung 10b).

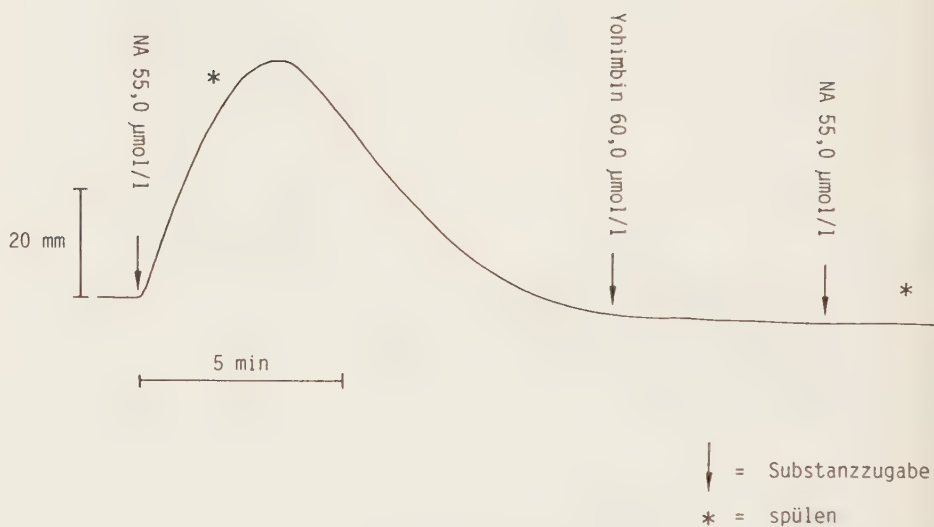
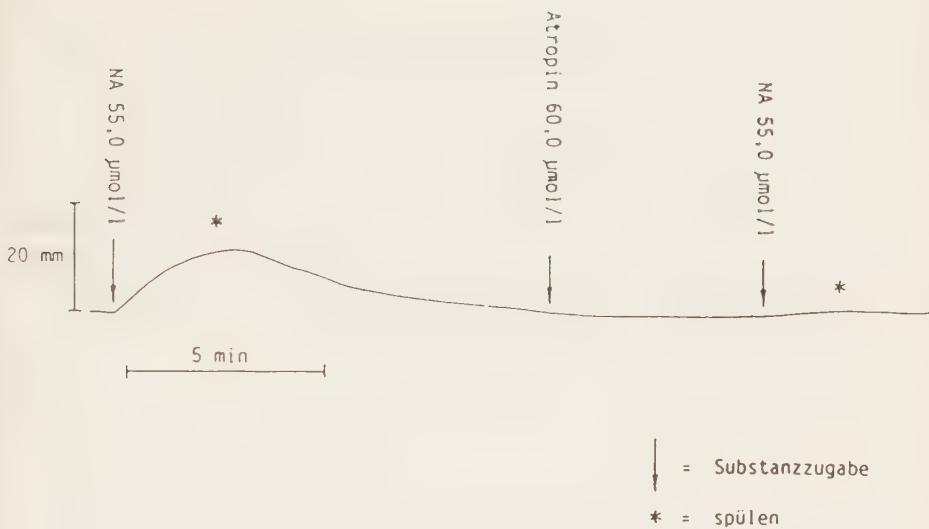


Abbildung 11: Blockade der durch Noradrenalin (NA) ausgelösten Kon-
traktion der isolierten Zirkulärmuskulatur des Labmagenfundus durch den
 α_2 -Blocker Yohimbine

a)



b)



Abbildung 12: Einfluss von Atropin (a) bzw. Tetrodotoxin (TTX) (b) auf die durch Noradrenalin (NA) ausgelöste Kontraktion der isolierten Zirkulärmuskulatur des Labmagenfundus

4.3. Peptide und andere Substanzen

4.3.1. Substanz P (SP)

Die Wirkung von SP auf die Muskulatur der Psalterrinne und des Labmagenfundus war identisch. SP induzierte eine konzentrationsabhängige Kontraktion des schrägverlaufenden Muskelbündels und der querverlaufenden Muskulatur der Psalterrinne (Abbildung 13) sowie der Zirkulär- und Längsmuskulatur des Labmagenfundus (Tabellen 6A und 6B).

Tabelle 6A: Kontrahierende Wirkung von Substanz P (SP) auf die schräg- bzw. querverlaufende Muskulatur (SM bzw. QM) der Psalterrinne 2 min nach Zugabe ins Muskelbad

Konzentration ($\mu\text{mol/l}$)	Kontraktionsamplitude (mm)	
	SM (n = 4) ¹⁾	QM (n = 4) ¹⁾
0,1	$0,9 \pm 0,4$ (a) ²⁾	$1,0 \pm 0,4$ (a') ²⁾
0,5	$2,0 \pm 0,7$ (b)	$2,0 \pm 0,7$ (b')
2,5	$5,6 \pm 2,1$ (c)*	$4,6 \pm 1,6$ (c')*

1) $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ von n Präparaten

2) Gruppenbezeichnung

* signifikant verschieden von Gruppe a bzw. a' ($p \leq 0,05$)

Tabelle 6B: Kontrahierende Wirkung von Substanz P (SP) auf die Längs- bzw. Zirkulärmuskulatur (LM bzw. ZM) des Labmagenfundus 2 min nach Zugabe ins Muskelbad

Konzentration ($\mu\text{mol/l}$)	Kontraktionsamplitude (mm)	
	LM (n = 5) ¹⁾	ZM (n = 5) ¹⁾
0,1	7,1 $\pm$ 2,1 (a) ²⁾	16,0 $\pm$ 5,3 (a') ²⁾
0,5	12,0 $\pm$ 2,6 (b)	28,0 $\pm$ 11,0 (b')
2,5	14,6 $\pm$ 1,8 (c)**	60,3 $\pm$ 24,4 (c')*

1) $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ von n Präparaten

2) Gruppenbezeichnung

* signifikant verschieden von Gruppe a' ($p \leq 0,05$)

** signifikanter Unterschied zwischen Gruppe c und c' ($p \leq 0,05$)

Da für SP eine indirekte cholinergisch muskarinische Wirkung vermutet wird (19), wurde geprüft, ob dieser Effekt von SP durch TTX (Konzentration: 0,2 $\mu\text{mol/l}$) und Atropin (Konzentration: 60 $\mu\text{mol/l}$) hemmbar ist. Aus den Resultaten geht hervor, dass die durch SP induzierte Kontraktion der Psalterrinnenmuskulatur durch TTX statistisch nicht signifikant gehemmt wurde. Die durchschnittliche Kontraktionshöhe der durch SP hervorgerufenen Kontraktion betrug vor der Zugabe von TTX 13,7 $\pm$ 4,8 mm und nach Zugabe von TTX 11,5 $\pm$ 4,0 mm (n = 7). Durch Atropin kam es zu einer leichtgradigen, aber statistisch signifikanten Abnahme der durch SP hervorgerufenen Kontraktion (13,7 $\pm$ 4,8 mm vor bzw. 10,6 $\pm$ 3,9 mm nach Atropin-Zugabe). Es ergab sich zudem ein signifikanter Unterschied zwischen den Kontraktionsamplituden der Längs- und Zirkulärmuskulatur des Labmagenfundus (vergl. Tabelle 6B).

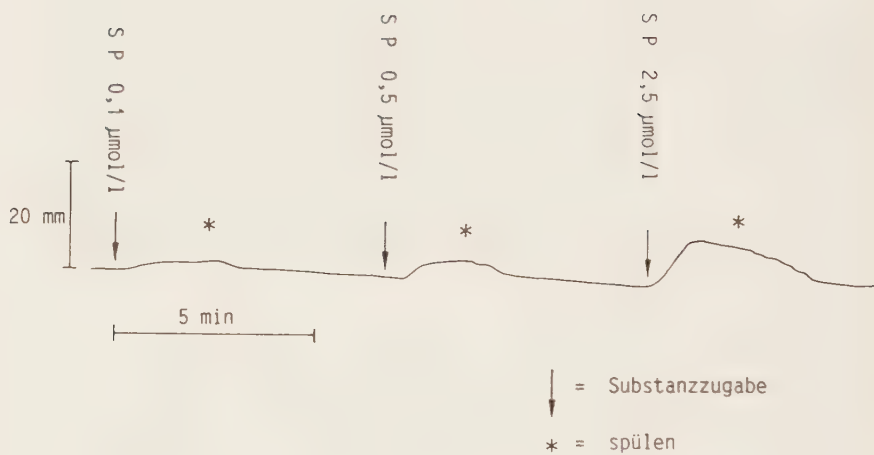


Abbildung 13: Einfluss von Substanz P (SP) auf die isolierte schrägverlaufende Muskulatur der Psalterrinne



Abbildung 14: Einfluss von vasoaktivem intestinalem Polypeptid (VIP) auf die isolierte querverlaufende Muskulatur der Psalterrinne

4.3.2. Vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP)

Nur die Muskulatur der Psalterrinne sprach auf VIP geringfügig an, und zwar mit einer konzentrationsabhängigen Relaxation (Abbildung 14), d.h. es kam zu einer allerdings nicht signifikanten Reduktion der durch ACh hervorgerufenen Kontraktion. Sie betrug im Mittel ($n = 4$) am schrägverlaufenden Muskelstrang bei einer Konzentration von $0,1 \mu\text{mol/l}$ $2,8 \pm 0,4\%$ von der als 100% angenommenen ACh-Kontraktion und bei $0,5 \mu\text{mol/l}$ $10,0 \pm 2,0\%$. An der querverlaufenden Muskulatur ($n = 4$) betrug die durch VIP hervorgerufene Relaxation der ACh-Kontraktion $6,1 \pm 4,8\%$ (VIP-Konzentration: $0,1 \mu\text{mol/l}$) bzw. $14,4 \pm 6,1\%$ (VIP-Konzentration: $0,5 \mu\text{mol/l}$).

4.3.3. Diverse Substanzen

Es wurden noch weitere Substanzen an der glatten Muskulatur der Psalterrinne und des Labmagenfundus (jeweils $n = 6$) getestet, die aber alle keine Wirkung zeigten. Sie sind zusammen mit den bereits besprochenen Substanzen in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7: Wirkung aller untersuchten Substanzen auf die schräg- bzw. querverlaufende Muskulatur (SM bzw. QM) der Psalterrinne und auf die Längs- bzw. Zirkulärmuskulatur (LM bzw. ZM) des Labmagenfundus 2 min nach Zugabe ins Muskelbad

Substanz ¹⁾	Psalterrinne ²⁾		Labmagenfundus ²⁾	
	SM	QM	LM	ZM
Acetylcholin (1,1/5,5/55,0)	+ ³⁾	+	+	+
Noradrenalin (1,1/5,5/55,0)	+	+	- ⁴⁾	+
Adrenalin (1,1/5,5/55,0)	+	+	- ⁵⁾	+
Substanz P (0,1/0,5/2,5)	+	+	+	+
VIP ⁶⁾ (0,1/0,5)	-	-	o ⁷⁾	o
Neurotensin (0,1/0,5/1,0)	o	o	o	o
Vasopressin (0,1/1,0/5,0)	o	o	n.u. ⁸⁾	n.u.
Bombesin (0,1/1,0/5,0)	o	o	o	o
Sekretin (0,01/0,1/0,5)	o	o	n.u.	n.u.
Somatostatin (0,1/0,5/1,0)	o	o	n.u.	n.u.
Cholecystokinin (0,1/1,0/2,5)	o	o	n.u.	n.u.
Neuropeptid Y (0,01/0,1/0,25)	o	o	n.u.	n.u.

1) untersuchte Konzentrationen in $\mu\text{mol/l}$ in Klammern

2) der angegebene Effekt trat jeweils bei allen untersuchten Konzentrationen auf

3) + = Kontraktion, 4) - = Relaxation, 5) kein Effekt bei $1,1 \mu\text{mol/l}$

6) VIP = vasoaktives intestinales Polypeptid, 7) o = kein Effekt

8) n.u. = nicht untersucht

5. DISKUSSION

Aus unseren Versuchen geht hervor, dass Acetylcholin (ACh) eine konzentrationsabhängige Kontraktion sowohl der glatten Muskulatur der Psalterrinne als auch des Labmagenfundus hervorruft. Ähnliche Ergebnisse erhielt Marti (18) im oberen Teil der Schlundrinne. Auch Duncan (9) stellte in Versuchen an Streifen der isolierten Vormagenmuskulatur von Schafen fest, dass ACh einen kontrahierenden Effekt hat. Diese Beobachtungen stehen mit der generell akzeptierten Rolle des Parasympathicus bei der Steuerung der Vormagen- bzw. Schlundrinnenmotorik in Einklang (8, 20-23, 27, 29, 37).

In zahlreichen in vivo-Versuchen konnte eine hemmende Wirkung von Adrenalin (A) auf den Schlundrinnenreflex (9, 20, 21, 36), auf die Motilität des Psalters (5) und des Labmagens (10) festgestellt werden. Ehrlein (10) wies nach, dass Noradrenalin (NA) einen weitaus geringeren inhibitorischen Effekt auf die Pars pylorica des Labmagens und auf die Vormägen hatte als A.

Wir fanden, dass die Katecholamine unter in vitro-Bedingungen sowohl auf die schräg- und die querverlaufende Muskulatur der Psalterrinne, als auch auf die Zirkulärmuskulatur des Labmagenfundus eine konzentrationsabhängige, kontrahierende Wirkung hatten. Dieser Effekt erfolgte anscheinend über die Stimulierung von α_2 -Rezeptoren, da der Effekt mit Yohimbin (α_2 -Blocker) vollständig aufgehoben werden konnte. Zusätzlich konnten wir die durch die Katecholamine hervorgerufene Kontraktion der glatten Muskulatur der Psalterrinne und der Zirkulärmuskulatur des Labmagenfundus mit Atropin vollständig aufheben. NA und A scheinen demnach nicht direkt an der glatten Muskulatur der Psalterrinne und des Labmagenfundus anzugreifen, sondern indirekt über eine Freisetzung von ACh zu wirken.

Da sich die durch NA hervorgerufene Kontraktion durch Tetrodotoxin (TTX) nicht beeinflussen liess, scheinen die α_2 -Rezeptoren an den präsynaptischen cholinergen Nervenendigungen lokalisiert zu sein und eine ACh-Freisetzung zu induzieren. Dies geht auch aus Ergebnissen von Marti hervor (18). Er stellte fest, dass die durch NA hervorgerufene Kontraktion der Bodenmuskulatur der Schlundrinne sowohl mit Yohimbin, als auch mit Atropin geblockt werden konnte. TTX zeigte auch in diesem Fall keine Wirkung auf die Kontraktionshöhe. Ähnliche Resultate haben Kösterlitz und Watt (17) am Ileum von Meerschweinchen erhalten. Sie wiesen nach, dass eine Aktivierung der α -Rezeptoren eine erhöhte Freisetzung von ACh bewirkt und vermuteten, dass die α -Rezeptoren in den cholinergen Neuronen, die β -Rezeptoren aber an den Muskelzellen des Ileums lokalisiert sind. Zu ähnlichen Schlussfolgerungen kamen auch Christiansen und Daniel (7), nachdem es ihnen gelungen war, die durch A ausgelöste Kontraktion der Oesophagusmuskulatur der Katze mit Atropin zu blocken. Stoyanov et al. (33) hingegen konnten die durch A hervorgerufene Kontraktion der Psalter- und Labmagenmuskulatur adulter Schafe mit Atropin nicht aufheben. Die Diskrepanz zwischen den erwähnten in vivo-Befunden und unseren in vitro-Beobachtungen dürfte darauf beruhen, dass über das Zentralnervensystem vermittelte Einflüsse der Katecholamine auf die Schlundrinnen-, Psalter- und Labmagenmotorik unter in vitro-Bedingungen nicht in Erscheinung treten.

Auf die Längsmuskulatur des Labmagenfundus hatten die Katecholamine über β -Rezeptoren eine relaxierende Wirkung, während sie, wie bereits erwähnt, auf die Zirkulärmuskulatur kontrahierend wirkten. Die Relaxation konnte mit Propranolol (β -Blocker) und z.T. auch mit Metoprolol (β_1 -Blocker) aufgehoben werden. Die β -Rezeptoren scheinen direkt an der glatten Muskelzelle lokalisiert zu sein, da die relaxierende

Wirkung der Katecholamine durch TTX nicht zu beeinflussen war. Auch Marti (18) konnte in der Muskulatur der Schlundrinne β -Rezeptoren nachweisen, über welche eine Relaxation erfolgte.

Unsere Ergebnisse über die Verteilung der α - und β -Rezeptoren der Psalterrinne und des Labmagenfundus stehen im Einklang mit denjenigen von Stoyanov et al. (35), die beim adulten Schaf eine unterschiedliche Verteilung der α - und β -Rezeptoren in den beiden Muskelschichten des Psalters und des Labmagens fanden. Auch diese unterschiedliche Verteilung der α - und β -Rezeptoren könnte nach Stoyanov et al. (35) ein möglicher Grund für die sich teilweise widersprechenden Ergebnisse bezüglich der in vivo- und in vitro-Wirkung der Katecholamine sein.

Substanz P (SP) bewirkte sowohl an der Muskulatur der Psalterrinne als auch des Labmagenfundus eine konzentrationsabhängige Kontraktion, wobei die Zirkulärmuskulatur viel besser auf SP ansprach als die Längsmuskulatur. Denselben Effekt von SP konnte Marti (18) an der Muskulatur der Schlundrinne feststellen. Er stellte ferner fest, dass die durch SP induzierte Kontraktion durch die Gabe von Atropin um 50% verringert wurde. Dies stimmt mit den Ergebnissen von Mukhopadhyay (19) überein, der am kaudalen Oesophagussphincter beim Opossum die durch SP ausgelöste Kontraktion mit Atropin, nicht aber mit TTX, teilweise aufheben konnte. Er schloss daraus, dass die durch SP ausgelöste Kontraktion über cholinergisch-muskarinische und über nicht-cholinergische Mechanismen abläuft. Auch wir konnten die durch SP hervorgerufene Kontraktion mit TTX nicht beeinflussen, während Atropin allenfalls eine schwach hemmende Wirkung auf die Kontraktionshöhe zeigte. Hingegen konnte Aggestrup (1) am kaudalen Oesophagussphincter beim Schwein nach Atropingabe keine Hemmung der durch SP induzierten Druckerhöhung feststellen.

Nach diesen und unseren Befunden dürfte die kontrahierende Wirkung von SP hauptsächlich über Rezeptoren für SP in der Muskelzellmembran zustandekommen. Da zudem in Nervenendigungen SP nachgewiesen wurde (16, 39), kommt SP als Neurotransmitter in Betracht.

Vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP) wirkte nur auf die Muskulatur der Psalterrinne geringgradig relaxierend. In den Untersuchungen von Marti (18) reagierte die glatte Muskulatur der Schlundrinne analog. Kitamura et al. (16) konnten mit immunologischen Methoden VIP-haltige Nervenfasern und Nervenzellkörper v.a. in der Lippenmuskulatur der Schlundrinne von Saugkälbern nachweisen. Reid und Mitarbeiter (28, 29) zeigten, dass VIP auch an der Erschlaffung des Ostium reticulo-omasicum beteiligt ist.

Aus unseren Versuchen geht hervor, dass auch die Muskulatur der Psalterrinne auf VIP mit einer Relaxation reagiert. Somit könnte VIP als Transmitter an der Relaxation der Muskulatur der Psalterrinne beteiligt sein, während an der Längsmuskulatur des Labmagenfundus die Katecholamine diese Funktion ausüben könnten. Dagegen kommen SP, ACh und NA für die Auslösung der Kontraktion der Psalterinnenmuskulatur und der Zirkulärmuskulatur des Labmagenfundus in Betracht.

Da nach unseren Ergebnissen sowohl durch ACh, als auch anscheinend indirekt über α_2 -Rezeptoren durch Katecholamine sowie durch SP eine Kontraktion der Muskulatur der Psalterrinne hervorgerufen wurde, die durch VIP vermindert werden konnte, dürfte der Tonus der betreffenden Muskulatur vom Konzentrationsverhältnis dieser Transmitter abhängen.

Die Identifizierung der an der Regulation der Motorik der Schlundrinne, des Psalterkanals und des Labmagens beteiligten Transmitter dürfte langfristig Möglichkeiten zur gezielten Auslösung des Schlundrinnenreflexes und damit zur direkten Einbringung von Medikamenten in den Labmagen eröffnen. Insofern dürften unsere Ergebnisse auch von klinischer Relevanz sein.

6. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung einiger Substanzen auf die isolierte glatte Muskulatur des omasalen Teiles der Schlundrinne und des Labmagenfundus des Kalbes untersucht. Dabei wurden folgende Befunde erhoben:

- Acetylcholin löste sowohl an der glatten Muskulatur der Psalterrinne als auch an der Längs- bzw. Zirkulärmuskulatur des Labmagenfundus eine Kontraktion aus.

- Noradrenalin und Adrenalin riefen anscheinend indirekt über α_2 -Rezeptoren eine Kontraktion der glatten Muskulatur der Psalterrinne und der Zirkulärmuskulatur des Labmagenfundus hervor. An der Längsmuskulatur des Labmagenfundus bewirkten Katecholamine über β -Rezeptoren eine Relaxation.

- Substanz P wirkte sowohl auf die Muskulatur der Psalterrinne als auch auf die beiden Muskelschichten des Labmagenfundus kontrahierend.

- Vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP) wirkte auf die glatte Muskulatur der Psalterrinne relaxierend. An der Muskulatur des Labmagenfundus verursachte diese Substanz keinen Effekt.

- Neurotensin, Vasopressin, Bombesin, Sekretin, Somatostatin, Cholecystokinin und Neuropeptid Y hatten keine Wirkung auf die isolierte glatte Muskulatur der Psalterrinne und des Labmagenfundus.

Nach diesen Ergebnissen dürften neben Acetylcholin Katechol-

amine, Substanz P und VIP den Tonus der glatten Muskulatur der Psoasrinne und z.T. auch des Labmagenfundus mitbestimmen.

SUMMARY

The aim of the present study was to investigate the effect of various substances on the isolated muscle strips of the omasal groove and of the abomasum in calves. The following results were obtained:

- Acetylcholine caused a dose-dependent contraction of the muscle strips of the omasal groove as well as of the longitudinal and circular muscle strips of the abomasum.
- Mediated indirectly by α_2 -receptors, noradrenaline and adrenaline caused a dose-dependent contraction of the muscle strips of the omasal groove and of the circular muscle strips of the abomasum. They evoked a dose-dependent relaxation of the longitudinal muscle strips of the abomasum mediated by β -receptors.
- Substance P caused a dose-dependent contraction of both the muscle strips of the omasal groove as well as of the longitudinal and circular muscle strips of the abomasum.
- Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) caused a reduction of the acetylcholine-induced contraction of the muscle strips of the omasal groove. VIP appears to have no effect on the muscle strips of the abomasum.
- Neurotensin, vasopressin, bombesin, secretin, somatostatin, cholecystokinin and neuropeptide Y had neither an effect on the muscle strips prepared from the omasal groove nor on those prepared from the abomasum.

These findings suggest that apart from acetylcholine, nor-adrenaline, substance P and VIP also seem to be involved in the regulation of the motoric activity of the omasal groove and of the abomasum.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Aggestrup, S. (1985)
Effect of regulatory polypeptides on the substance P stimulated lower esophageal sphincter pressure in pigs.
Regul. Peptides 12, 1-7.
2. Asari, M., K. Fukaya and Y. Kano (1986)
Distribution of the muscle coat at the omasoabomasal junction and its vicinity in cattle.
Vet. Res. Comm. 10, 37-43.
3. Barone, R. (1976)
Estomac des ruminants. In: Anatomie comparée des mammifères domestiques, Bd. 3, Splanchnologie, 333-381, Laboratoire d'Anatomie, Ecole Nationale Vétérinaire, Lyon.
4. Bruinessen van Kapsenberg, E.G., Th. Wensing und H.J. Breukink (1982)
Indigestionen der Mastkälber infolge fehlenden Schlundrinnenreflexes.
Tierärztl. Umsch. 37, 515-517.
5. Bueno, L. and Y. Ruckebusch (1974)
The cyclic motility of the omasum and its control in sheep.
J. Physiol. 238, 295-312.
6. Chapman, H.W., D.G. Butler and M. Newell (1986)
The route of liquids administered to calves by esophageal feeder.
Can. Vet. Res. 50, 84-87.

7. Christensen, J. and E.E. Daniel (1966)
Electric and motor effects of autonomic drugs on longitudinal esophageal smooth muscle.
Am. J. Physiol. 211, 387-394.
8. Comline, R.S. and D.A. Titchen (1951)
Reflex contraction of the oesophageal groove in young ruminants.
J. Physiol. 115, 210-226.
9. Duncan, D.L. (1954)
Responses of the gastric musculature of the sheep to some humoral agents and related substances.
J. Physiol. 125, 475-487.
10. Ehrlein, H.J. (1970)
Untersuchungen über die Motorik des Labmagens der Ziege unter besonderer Berücksichtigung des Pylorus.
Zbl. Vet. Med. A 17, 481-497.
11. Ehrlein, H.J. und H. Hill (1970)
Motorik und Nahrungstransport des Psalters (Omasum) der Ziege.
Zbl. Vet. Med. A 16, 573-596.
12. Ehrlein, H.J. und H. Hill (1970)
Einflüsse des Labmagen- und Duodenalinhaltes auf die Motorik des Wiederkäuermagens.
Zbl. Vet. Med. A 17, 498-516.
13. Gershon, M.D. (1967)
Effects of Tetrodotoxin on innervated smooth muscle preparations.
Br. J. Pharmac. Chemother. 29, 259-279.

14. Grau, H. und P. Walter (1967)
Grundrisse der Histologie und vergleichenden Anatomie der Haussäugetiere. S. 76-78, Paul Parey Verlag, Berlin, Hamburg.
15. Home, E. (1806)
Observation on the camel's stomach respecting the water it contains, and the reservoirs, in which that fluid is inclosed; with an account of some peculiarities in the urine.
Phil. Trans. Royal Soc. London 96, 357.
16. Kitamura, N., J. Yamada and T. Yamashita (1986)
Immunohistochemical study on the distribution of neuron-specific enolase- and peptide containing nerves in the reticulorum and the reticular groove of cattle.
J. Comp. Neurol. 248, 223-234.
17. Kosterlitz, H.W. and A.J. Watt (1965)
Adrenergic receptors in the guinea pig ileum.
J. Physiol. 177, 11-12.
18. Marti, J. (1988)
Steuerung der Schlundrinnenmotorik durch Transmitter beim Kalb.
Med. vet. Dissertation, Universität Zürich, in Vorbereitung.
19. Mukhopadhyay, A.K. (1978)
Effect of substance P on the lower esophageal sphincter of the opossum.
Gastroenterol. 75, 278-282.

20. Newhook, J.C. (1969)
Radiographic study of the oesophageal groove in lambs.
J. Anat. 104, 405.
21. Newhook, J.C., and D.A. Titchen (1972)
Effects of stimulation of efferent fibres of the vagus
on the reticulo-omasal orifice of the sheep.
J. Physiol. 222, 407-418.
22. Newhook, J.C. and D.A. Titchen (1974)
Effects of vagotomy, atropine, hexamethonium and adrena-
line on the destination in the stomach of liquids sucked
by milk-fed lambs and calves.
J. Physiol. 237, 415-430.
23. Newhook, J.C. and D.A. Titchen (1976)
Cineradiography of the reticular groove mechanism.
Austral. Vet. J. 52, 132-135.
24. Nickel, R. und A. Schummer (1982)
Magen der Wiederkäuer. In: Lehrbuch der Anatomie der
Haustiere, Bd. 2, 5. Auflage, Nickel, R., A. Schummer
und E. Seiferle (Hrsg.), S. 148-169, Paul Parey Verlag
Berlin, Hamburg.
25. Orskov, E.R., D. Benzie and R.N.B. Kay (1970)
The effects of feeding procedure on closure of the oeso-
phageal groove in young sheep.
Br. J. Nutr. 24, 785-794.
26. Reid, A.M., A. Shulkes and D.A. Titchen (1985)
Gastric and intestinal release of vasoactive intestinal
polypeptide in the milk-fed lamb.
Regulatory Peptides 12, 43-50.

27. Reid, A.M., A. Shulkes and D.A. Titchen (1988)
Effects of the vagus nerves on gastric motility and re-
lease of vasoactive intestinal polypeptide in the an-
aesthetized lamb.
J. Physiol. 396, 11-24.
28. Reid, A.M., A. Shulkes and D.A. Titchen (1988)
The effects of vasoactive intestinal polypeptide on
gastric motility in the lamb.
J. Physiol. 396, 41-54.
29. Reid, A.M. and D.A. Titchen (1984)
Effects of vasoactive intestinal polypeptide on the
reticulo-omasal orifice of the lamb.
Can. J. Anim. Sci. 64, 91-92.
30. Reid, A.M. and D.A. Titchen (1988)
Gastric electromyographic activity in the milk-fed lamb.
J. Physiol. 396, 25-39.
31. Riek, R.F. (1954)
The influence of sodium salts on the closure of the oe-
sophageal groove in calves.
Austral. Vet. J. 30, 29-37.
32. Sachs, L. (1983)
Angewandte Statistik, 6. Auflage, S. 420-426, Springer
Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo.
33. Schalk, A.F. (1928)
Physiology of the ruminant stomach.
N. Dak. Ag. Exp. Sta. Bull. 216, 29-32.

34. Smith, B.L., G.W. Reynolds and P.P. Embling (1977)
Zinc solutions and closure of the reticular groove in sheep.
N. Z. J. Exp. Agric. 5, 261-263.
35. Stoyanov, I. N., Y.B. Loukanov, P.V. Vassileva and V.I. Vassilev (1976)
Comparative studies of the α - and β -adrenergic receptors in the longitudinal and circular smooth muscle layers of the simple and complex stomach.
Gen. Pharmacol. 7, 399-404.
36. Titchen, D.A. (1968)
Nervous control of motility of the forestomach of ruminants. In: Handbook of Physiology, section 6, vol. 5, pp. 2705-2724, Am. Physiol. Soc., Washington.
37. Titchen, D.A. and J.C. Newhook (1975)
Physiological aspects of sucking and the passage of milk through the ruminant stomach. In: Digestion and Metabolism in the Ruminant, Proc. of the 4th. Int. Symp. on Ruminant Physiol., McDonald, I.W. and A.C.I. Warner (Hrsg.), pp. 15-29, The Univ. New England Publ. Unit.
38. Vlamincx, K., C. van den Hende, W. Oyaert and E. Muylle (1984)
Studies on abomasal emptying in cattle.
Zbl. Vet. Med. A 31, 561-566.
39. Wathuta, E.M. (1986)
The distribution of vasoactive intestinal polypeptide-like, substance P-like and bombesin-like immunoreactivity in the digestive system of the sheep.
Quart. J. Exp. Physiol. 71, 615-631.

40. Watson, R.H. (1941)
Studies on deglutition in sheep: a résumé of observations on the course taken by liquids through the stomach of sheep at various ages from birth to four years.
Austral. Vet. J. 17, 52-58.
41. Watson, R.H. (1944)
Studies on deglutition in sheep: I. Observations on the course taken by liquids through the stomach of the sheep at various ages from birth to maturity.
Bull. Council Sci. industr. Res. Austr. 180, 1-94.
42. Watson, R.H. and I.G. Jarrett (1944)
Studies on deglutition in sheep: II. Observation of the influence of copper salts on the course taken by liquids into the stomach of the sheep.
Bull. Council Sci. industr. Res. Austr. 180, 95-126.
43. Wester, J. (1930)
Der Schlundrinnenreflex beim Rind.
Berl. tierärztl. Wochenschr. 25, 397-402.
44. Wiley, J. and O. Chung (1987)
Participation of serotonin and substance P in the action of cholecystokinin on colonic motility.
Am. J. Physiol. 252, G431-G435.

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn Professor Dr. E. Scharrer für die Überlassung des Themas und für die jederzeit gewährte freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Professor Dr. U. Braun für die Übernahme des Koreferates.

Frau Dr. M. Denac für die bereitwillige Mithilfe bei der Planung und Abfassung der Arbeit.

Herrn Privatdozent Dr. E. Eggenberger für die statistische Auswertung der Ergebnisse.

Frau S. Pletscher für die Anfertigung der graphischen Darstellungen.

Lebenslauf

- 1959 geboren am 13. Dezember in Zürich als Tochter von
Max Oertle und Emilie Oertle geborene Suter
- 1966-1972 Primarschule in Rüschlikon
- 1972-1975 Sekundarschule in Rüschlikon
- 1975-1978 Diplommittelschule Riesbach in Zürich
- 1978-1981 Mittelschule am Freien Gymnasium Juventus (ZH)
Matura Typus B
- 1981-1986 Studium der Veterinärmedizin an der Universität
Zürich
- 1986 im Herbst, Staatsexamen an der Universität Zürich
- 1987 seit Januar, Doktorandin am Institut für Veteri-
när-Physiologie der Universität Zürich

